

Disülfirama Bağlı Olarak Gelişen Bir Katatoni Olgusu

Özlem Devrim Balaban¹,
Murat İlhan Atagün¹,
Latif Ruşat Alpkan²

¹Uzm. Dr, ²Klinik Şefi,
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Disülfirama bağlı olarak gelişen bir katatoni olgusu

Katatoni, sınıflandırma sistemlerinde daha çok şizofreninin bir alt grubu olarak değerlendirilmiş olsa da, birçok genel tıbbi durum, nörolojik hastalık ya da bazı ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Disülfiram, alkol bağımlılığı tedavisinde caydırıcı etkisi nedeniyle kullanılabilen bir ajandır. Psikoz ve deliryum gibi nöropsikiyatrik yan etkilere neden olabilir. Katatonik sendrom disülfiramın çok nadir görülen bir yan etkisidir. Bu yazıda, kliniği bilişsel işlevlerde bozulma ile başlayan ve katatonik sendroma dönüşen bir vaka sunulmaktadır. Hastanın alkol kötüye kullanımı dışında psikiyatrik öyküsü yoktu ve son 1 aydır, reçetesiz temin ettiği disülfirama kullanıyordu. Hastaya, disülfirama bağlı katatoni tanısı ile elektrokonvülsif tedavi uygulandı. Tam düzelmeye sağlandı ve ilaçsız izlenen vakanın yıllık hali devam etti. Bu çalışmada, örnek vaka çerçevesinde katatoni kavramı tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Disülfiram, katatoni, elektrokonvülsif tedavi

ABSTRACT

A case of catatonia induced by disulfiram

Although catatonia has predominantly been evaluated as a subtype of schizophrenia, many of general medical conditions, some of neurological diseases or medications may cause catatonia. Disulfiram is an agent that is being used in the treatment of alcohol dependency by its aversive effect. It may cause neuropsychiatric side effects such as psychosis or delirium. Catatonic syndrome is a rare side effect of disulfiram. This paper aimed to report a case turning into catatonic syndrome following cognitive deterioration. The patient had no prior psychiatric history except alcohol abuse and was using disulfiram in the last month. With the diagnosis of "catatonia induced by disulfiram", electroconvulsive therapy was applied. Full remission was obtained and the patient have been followed up without any medication. Concept of catatonia is discussed in this context.

Key words: Disulfiram, catatonia, electroconvulsive therapy

DOI: 10.5350/DAJPN2010230310

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Özlem Devrim Balaban, Bakırköy
Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12.
Psikiyatri Kliniği 34147 Bakırköy, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1516

Faks / Fax: +90-212-660-3222

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ozlemdevrimbalaban@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
25 Ağustos 2010 / August 25, 2010

GİRİŞ

Katatoni, 20. yüzyıl boyunca şizofreninin bir alt tipi olarak değerlendirilmiş, sınıflandırma sistemlerinde de öncelikle şizofreniyle ilişkili biçimde ele alınmıştır (1). Bununla birlikte, katatonik belirtiler affektif bozukluklarda da görülebilmektedir. Hatta zaman zaman şizofreniye oranla daha çok görüldüğü bildirilmiştir (2). Ayrıca endokrin nedenler, enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları gibi birçok genel tıbbi duruma (3-7), nörolojik hastalıklara (8) ve çeşitli tedavilere (9-11) bağlı olarak ortaya çıkabildiğine ilişkin örnekler de literatürde mevcuttur.

Katatoninin etiyolojisi tam olarak açıklanabilmiş değildir. Primer inhibitör nörotransmitter olarak görev yapan kortikal gama-aminobütirik asitin (GABA) yetersizliğine bağlı olarak meydana gelen bazal ganglion modülasyon bozukluğunun katatoninin motor belirtilerini açıklayabileceği öne sürülmüştür (12). Bu açıklama,

tedavide GABA aktivitesinde artış yapan benzodiazepinlerin (BZD) başarısını açıklamaktadır. Aynı zamanda eksitör bir nörotransmitter olan glutamatın hiperaktivitesi de öne sürülen mekanizmalardandır (13).

Tedavide, etiyoloji ya da şiddetten bağımsız, BZD'ler ve elektrokonvülsif tedavi (EKT) ilk seçeneklerdir (14-16). EKT ile yapılan bir çalışmada, 30'u idiyopatik, 19'u şizofreni ve 16'sı depresyona bağlı katatonili bir grup hastada tedaviye olumlu yanıtlar alınmıştır (17). Katatonik belirtilerin sayısı ya da paterni tedavi sonucunu etkilememekle birlikte, akut tedavinin prognozu oldukça iyidir. Uzun dönem prognozu ise, daha çok katatoninin nedeniyle ilişkilidir (1). Nöroleptik malign sendrom (NMS) riski nedeniyle, alta yatan neden psikotik bir durum olsa bile, katatonik sendromlarda antipsikotik tedaviler birinci sıra tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (18).

Disülfiram, caydırıcı etkisi nedeniyle alkol bağımlılığı ya da kötüye kullanımı tedavisinde kullanılan,

asetaldehit dehidrogenaz enzimini inhibe ederek, alkol den metabolize edilen asetaldehitin toksik miktarda birikimine neden olabilen bir ajandır. Disülfiram, ayrıca dopaminerjik sistem üzerine etkinlik gösterir; disülfiramın yıkım ürünü olan dietilditiyokarbonat, dopamin β -hidroksilaz enzimini bloke ederek dopaminin noradrenaline dönüşümünü önler, deliryum, paranoid durumlar, konsantrasyon eksikliği, bellek bozukluğu, depresyon, ataksi ve disartri gibi nöropsikiyatrik yan etkilere neden olabilir (19,20). Bu yan etkiler dışında, nadiren de olsa, disülfirama bağılı katatoni vakaları bildirilmiştir (10,21-23). Bu yazıda; nadir görülen, klinik pratikte tanı konusunda zorluk yaşanabilecek, tedaviye iyi yanıt veren bir klinik durum olan disülfiram kullanımına bağılı katatonik sendrom vakası sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgumuz, 37 yaşında, erkek, lise mezunu, evli, çalışmaktadır. Öncesinde hiç bir psikiyatrik başvurusu olmayan hastada, 04.06.2010 tarihinde, aniden, kafasını toparlayamama, kafa karışıklığı, bildiği adresleri şaşırma gibi belirtiler ortaya çıkmış. Şikayetlerinin devam etmesi üzerine ertesini gün hastaneye başvurmuş. Şikayetlerini “anlatılanları toparlayamıyorum ve hatırlayamıyorum, konuşulanlara yetişemiyorum” şeklinde aktarmış. Zaman ve kişiye karşı yönelim bozukluğu hiç olmamış. Nörolojiye yönlendirilmesine rağmen, başvurmamış. Birkaç saat içinde saçma ve durum ile ilgisiz cümleler kurmaya, evdeki insanlardan uzak durmaya, tekrarlayıcı şekilde kapıdan girme çıkma hareketleri yapmaya başlamış. “Beni oraya götürmeyin, çocuklarımı bir daha göremem, kafamda boşluk var” gibi sözler söylüyor, kapıyı kilitliyor, paranoid tutumlar sergiliyormuş. 06.06.2010 tarihinde tekrar hastaneye götürülen hasta, gözlerini kapatmış ve sözel uyarılara yanıt vermemeye başlamış. Hastaya, alkol kullanım öyküsü nedeniyle deliryum tremens (DT) ve alkol yoksunluğu ön tanıları ile diazepam başlanmış ve yatış için Bakırköy Ruh Ve Sinir Hastalıkları Hastanesine (BRSHH) sevk edilmiş. Hastanın BRSHH acil psikiyatri bölümündeki muayenesinde taktil, sözel ve ağırlı uyurana yanıt alınmadığı tespit edilerek nöroloji konsültasyonu istenmiş ve nörolojik muayenesinde patoloji

saptanmamış. Ailesinden alınan anamnezde, yaklaşık 35 gün önce alkolü bıraktığı ve 30 gündür eczaneden kendilerinin aldığı “Antabus®” isimli ilacı kullandığı bilgisi öğrenilmiş. DT tanısından uzaklaşarak, hasta tanı ve tedavi amacıyla 07.06.2010’da BRSHH 12. Psikiyatri Kliniği’ne yatırılmıştır.

Servise kabulündeki psikiyatrik muayenesinde hasta, mutizm ve negativizm birlikteliği şeklinde stupor halindeydi ve idrar inkontinansı mevcuttu. Kliniğine gün içinde balmumu esnekliği, ekopraksi, otomatik boyun eğiş gibi bulgular ekleniyordu. Genel olarak apatikti. Aileden, yaklaşık 8 yıldır alkol kullandığı, son 1 yıldır alkol tüketiminin gün aşırı 3-4 şişe bira şeklinde arttığı, 1 aydan fazla zamandır alkol almadığı ve son 1 aydır yakınlarının önerisiyle eczaneden reçetesiz aldıkları disülfiramdan 500 mg/gün kullandığı öğrenildi. Alkolü hiçbir zaman her gün almadığı, oruç tuttuğunda 1 ay kadar alkol kullanımına ara verdiği ve hiçbir zaman madde kullanmadığı bildirildi. Yoksunluk belirtisi tarif edilmeyen ve kullandığı ilaçla birlikte alkol almadığı belirtilen hastanın, yapılan ayrıntılı biyokimyasal (karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitler) ve kan sayım tetkiklerinde anormal bulgu olarak AST: 50 IU/L (5-45), ALT: 62 IU/L (5-40), Kreatinin Kinaz (CK): 861 IU/L (20-200), BK: 13.100 $10^3/\mu\text{L}$ (4.300-10.300) saptandı. CK yüksekliği enjeksiyonlara, AST ve ALT yüksekliği alkol kullanımına bağlandı. İdrar tetkikinde alkol veya madde metaboliti saptanmadı. İleri tetkik amaçlı elektroensefalografi (EEG), kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG), nöroloji konsültasyonu istendi ve lomber ponksiyon (LP) yapıldı. EEG, kranial MRG ve LP tetkiki normal sınırlarda değerlendirilen hastada nörolojik patoloji düşünülmüdü. “Disülfiram kullanımına bağılı katatonik sendrom” tanısı ile EKT planlandı ve hasta yakınları bilgilendirilerek onam alındı.

Bifrontotemporal olarak yapılan EKT seanslarında anestezi ajanı olarak propofol (1 mg/kg), kas gevşetici olarak süksinilkolin (0.5 mg/kg) kullanıldı. Tüm seanslarda yeterli süre nöbet elde edildi. EKT’nin 1. seansından sonra, hastada, mutizm, negativizm, akinezi tablosunun yerini katatonik eksitasyon belirtilerine (ekolali, ekopraksi, anlamsız konuşmalar ve el-kol hareketleri, aşırı hareketlilik) bırakması üzerine tedaviye loraze-

pam 7,5 mg/gün eklendi. Hastanın lorazepam tedavisi sonrası eksitasyon belirtileri azaldı. Sedasyonun fazla olması ve bunun kliniğin değerlendirilmesini zorlaştırması nedeniyle lorazepam 3 mg/gün'e kadar azaltıldı ve son olarak, gereğinde verilmesi planlanarak EKT'ye devam edildi. Üçüncü seans sonrası belirtiler tama yakın düzeldi. EKT 5 seansa tamamlandı. Üçüncü seanstan sonra tam düzelme olması, bu düzelmenin 5. seans sonuna kadar stabil seyretmesi ve yan etkilerinden kaçınılması amacıyla EKT'ye devam edilmedi. Bir hafta sonra, tam remisyon halinde servisten taburculuğu yapılarak ilaçsız izlem kararı alındı. Taburculuk sonrası 2,4 ve 8. haftalardaki kontrollerinde hastanın tam düzelme hali devam ediyordu.

TARTIŞMA

Bu yazıda, alkol kötüye kullanımı öyküsü bulunan ve hekim önerisi dışında eczaneden reçetesiz olarak alınan disülfiramın kullanımı sonrası gelişen katatonik sendrom olgusu sunulmaya çalışıldı. Olgumuzda süreç, öncelikle bilişsel işlevleri etkileyerek başlamış, ardından tabloya paranoid belirtiler eklenmiş, klinik tablonun başlamasından 36 saat sonra hasta katatoniyeye girmiştir.

Literatürde disülfiram ve etanol etkileşimine bağlı deliryum ve disülfiram kullanımına bağlı ensefalopati tabloları bildirilmiştir (24,25). Hastamızda disülfiramla birlikte alkol kullanımı olmadığından, disülfiram ve alkol etkileşimi olasılığından uzaklaşmıştır. Benzer şekilde, madde kullanım öyküsü ve tetkiklerinde madde kullanımını düşündürecek bulgu olmaması ile madde kullanımına bağlı gelişebilecek bir tablodan uzaklaşmıştır. Başlangıçta dikkat ve bellek gibi bilişsel işlevlerde ani bozukluğun olması, akla disülfiram kullanımına bağlı deliryum tablosunu getirirse de, bizim değerlendirmemizde kliniğe hâkim tablonun mutizm, negativizm, hareketsizlik ve balmumu esnekliği gibi belirtiler göstermesi, tanyu disülfirama bağlı katatoni lehinde şekillendirmiştir.

Hastaya bir başka merkezde DT ve alkol yoksunluğu ön tanıları konulmuştur. DT'in temel özelliği, kişinin alkolü bırakması veya azaltmasından sonraki hafta içinde ortaya çıkan deliryum tablosu olması, genellikle

5-15 yıl ağır alkol kullanımı sonrası gelişmesi, deliryum ile birlikte tabloya otonomik hiperaktivite, varsanı ve ilüzyonların eşlik etmesidir (26). Hastamızın alkol kullanımının bağımlılık düzeyinde olmaması, öyküde birçok alkol bırakma döneminin olması ve bunların hiçbirinde yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmaması ve 1 aydan fazla süredir alkol almıyor olması bizi DT veya yoksunluk tanılarından uzaklaştırmıştır.

Psikiyatrik bir öykünün olmaması ve klinik durumun akut başlangıçlı oluşu nedeni ile de psikiyatrik bir bozukluğa bağlı katatoni tanısından uzaklaşmıştır.

Bu olgu, tanı ve tedavide anamnezin önemini ortaya koymaktadır. Alkol kötüye kullanım öyküsü ve tablonun deliryuma benzer klinikle başlaması ve tam oturmamış olması nedeni ile ilk başvuruda tanı DT olarak düşünülmüş olabilir. İlk başvuruda tanının kesinleştirilememesinin bir sebebi de, katatoninin diğer klinik durumlara göre daha az tanınmasıdır. Sınıflandırma sistemlerinde halen katatoniyeye özgü tanı ölçütleri belirtilmemiştir. Deliryum gibi süre ölçütü ve belirti kümesiyle birlikte sınıflandırılması, sendromun tanınabilirliğini, dolayısı ile tedavi edilebilirliğini artıracaktır (1).

Katatoni tedavisinde BZD'ler ilk tercih olarak düşünülmekte, BZD'lere yetersiz yanıt veren veya yanıt vermeyen olgularda EKT gündeme gelmektedir. Bazı vakalarda BZD'lere saatler içinde yanıt alınabilmektedir. Başlangıç olarak BZD'ler ile tedavi denenebileceği, yeterli doza rağmen başlangıçta hiç cevap alınmıyor ise, bu denemenin kısa tutulup hızlıca EKT'ye başlanması gerektiği belirtilmektedir (16,18,27). NMS gelişme riski nedeniyle, altta yatan neden psikotik bir durum olsa bile antipsikotikler birinci sıra tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (18). Birinci sıra tedavilere direnç durumunda, eğer hastada kronik psikotik bir bozukluk öyküsü varsa veya katatonik belirtilerle birlikte psikotik belirtiler de izleniyorsa atipik antipsikotikler düşünülebilir. Böyle bir süreçte bile, yüksek potensli ilaçlardan uzak durmak ve antipsikotiğe bağlı gelişebilecek yan etkileri yakından gözlemlenmelidir (16,18). Olgumuzda daha önce DT ön tanısı ile intravenöz diazepam uygulandığı, buna rağmen hastanın kliniğinde bir düzelme olmadığı, hastanın oral alımı olmadığı için hızlı etkiye ihtiyaç olduğundan, EKT'ye başlanmış ve

EKT tedavisi sürecinde katatonik eksitasyon tablosunda, ek olarak lorazepam tedavisinden faydalanılmıştır. Olgumuzda klinik tablo EKT'nin 3. seansından sonra dramatik bir şekilde düzelmiş, klinik düzelmenin kararlı şekilde devam etmesiyle 5. seans sonrası EKT sonlandırılarak, hasta, ilaçsız takip edilmek üzere taburcu edilmiştir.

Bu olgu ile dikkat çeken diğer önemli bir konu da, ülkemizde kontrole tabi olanlar dışındaki ilaçların reçetesiz satılabiliyor olmasıdır. Kullanımı bilgi, dikkat ve deneyim gerektiren ilaçlar dahi, eczanelerden bir engel ile karşılaşılmadan temin edilebilmektedir. Bu da, bu olguda olduğu gibi, beklenmedik yan etkiler durumunda tanı ve tedavinin gecikmesi gibi sorunlara neden olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1233-1241.
2. Abrams MA, Taylor R. Catatonia. A prospective clinical study. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:579-581.
3. Şengül C, Dilbaz N, Üstün İ, Balcı Şengül C, Okay T. Subklinik hipotiroidinin eşlik ettiği bir periyodik katatoni olgusu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:57-59.
4. Balcı Şengül C, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Katatonik belirtilerle başvuran bir ADEM olgusu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2005; 42:35-38.
5. Lee JW, Schwartz DL. Catatonia associated with hyponatremia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10:63-64.
6. Yacoub A, Kohen I, Francis A. Catatonia with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Psychosomatics* 2004; 45:363-364.
7. Vırt O, Kokaçya MH, Kalenderoğlu A, Altındağ A, Savaş HA. Karmaşık bir katatoni olgusu. *Klinik Psikiyatri* 2009; 12:51-55.
8. Kirubakaran V, Sen S, Wilkinson, CB. Catatonic stupor: unusual manifestation of temporal lobe epilepsy. *Psychiatr J Univ Ott* 1987; 12:244-246.
9. Yeh AW, Lee JW, Cheng TC, Wen JK, Chen WH. Clozapine withdrawal catatonia associated with cholinergic and serotonergic rebound hyperactivity: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27:216-218.
10. Saddichha S, Phutane V, Thirthalli J. De novo dose-dependent catatonia due to disulfiram therapy: A report and review. *J Clin Pharmacol* 2010 (in press).
11. Akhtar S, Ahmad H. Ciprofloxacin-induced catatonia. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:115-116.
12. Northoff G. What catatonia can tell us about 'top-down modulation': a neuropsychiatric hypothesis. *Behav Brain Sci* 2002; 25:555-577.
13. Northoff G, Eckert J, Fritze J. Glutamatergic dysfunction in catatonia? Successful treatment of three akinetic catatonic patients with the NMDA antagonist amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:404-406.
14. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia, II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:137-143.
15. Ungvari GS, Leung CM, Wong MK, Lau J. Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:285-288.
16. Penland HR, Weder N, Tampi RR. The catatonic dilemma expanded. *Ann Gen Psychiatry* 2006; 5:14.
17. Benegal V, Hingorani S, Khanna S. Idiopathic catatonia: validity of the concept. *Psychopathology* 1993; 26:41-46.
18. Rajagopal S. Catatonia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2007; 13:51-59.
19. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004; 99:21-24.
20. O'Shea B. Disulfiram revisited. *Hosp Med*. 2000; 61:849-851.
21. Fisher CM. 'Catatonia' due to disulfiram toxicity. *Arch Neurol* 1989; 46:798-804.
22. Schmuecker JD, Meloy JR, Williams DJ. Disulfiram toxicity and catatonia in a forensic outpatient. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1275-1276.
23. Hajela R, Cunningham GM, Kapur BM, Peachey JE, Devenyi P. Catatonic reaction to omeprazole and disulfiram in a patient with alcohol dependence. *CMAJ* 1990; 143:1207-1208.
24. Mirsal H, Yalug I, Tan D, Stern TA, Kalyoncu A, Pektas O, Erdogan G, Beyazyürek M. Delirium-associated disulfiram and ethanol interactions. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:235-237.
25. Hotson JR, Langston JW. Disulfiram-induced encephalopathy. *Arch Neurol* 1976; 33:141-142.
26. Tosun M. Alkol ve Diğer Maddeler İle İlişkili Bozukluklar. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Rektörlük Yayını, İstanbul, 2000, 39.
27. Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG, Mazurek MF. Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:357-362.